

IFW

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Michael SCHINK et al.

Confirmation No. 4940

Group Art Unit: 1615

Serial No. :10/700,932

Examiner: Ghali, Isis A D

Filed : November 3, 2003

For: ACTIVE INGREDIENT-CONTAINING MATRIX PATCHES



**SUPPLEMENTAL CLAIM OF PRIORITY
SUBMITTING CERTIFIED COPY**

Commissioner for Patents
U.S. Patent and Trademark Office
Customer Service Window, Mail Stop _____
Randolph Building
401 Dulany Street
Alexandria, VA 22314

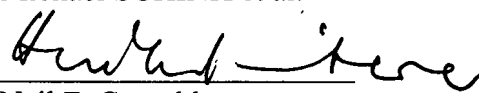
Sir:

Further to the Claim of Priority filed November 3, 2003 and as required by 37 C.F.R.

1.55, Applicant hereby submits a certified copy of the application upon which the right of priority is granted pursuant to 35 U.S.C. §119, i.e., of German Application No. 101 21 471 .5, filed May 02, 2001.

Heribert F. Muensterer
Reg. No. 50,417

Respectfully submitted,
Michael SCHINK et al.


Neil F. Greenblum
Reg. No. 28,394

October 17, 2007
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191



**Prioritätsbescheinigung
DE 101 21 471.5
über die Einreichung einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 101 21 471.5

Anmeldetag: 02. Mai 2001

Anmelder/Inhaber: Beiersdorf AG, 20253 Hamburg/DE

Bezeichnung: Oberflächendotierte wirkstoffhaltige Pflaster

IPC: A 61 L 15/44

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der Teile der am 02. Mai 2001 eingereichten Unterlagen dieser Patentanmeldung unabhängig von gegebenenfalls durch das Kopierverfahren bedingten Farbabweichungen.

München, den 1. Oktober 2007
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nitschke

Beiersdorf AG
Hamburg

Beschreibung

Oberflächendotierte wirkstoffhaltige Pflaster




Die Erfindung betrifft oberflächendotierte wirkstoffhaltige Pflaster.

Wirkstoffhaltige Pflaster für die transdermale Applikation sind vielfach in der Literatur und in Patenten beschrieben.

Die transdermalen Pflastersysteme können beispielsweise nach ihrem Aufbau unterschieden werden.

Bei den membrankontrollierten transdermalen therapeutischen Systemen befindet sich ein separates Wirkstoffreservoir zwischen einer äußeren undurchlässigen Deckschicht und einer semipermeablen Steuermembran, die die Freisetzung des Wirkstoffes in die Haut kontrolliert und mit einer zusätzlichen klebenden Schicht zur Hautfixierung verbunden ist.



Da die einzelnen Komponenten dieser kompliziert aufgebauten Systeme sorgfältig aufeinander abgestimmt werden müssen, ist die Herstellung aufwendig.

Bei den matrixgesteuerten Systemen wird ein inhärentes Wirkstoffreservoir durch eine homogene Verteilung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix oder einer Gelmatrix aufgebaut. Idealerweise besitzt dabei die Polymer- oder Gelmatrix selbstklebende Eigenschaften, so daß die Matrix nicht durch zusätzliches Aufbringen einer Adhäsionsschicht auf der Haut fixiert werden muß. Im einfachsten Fall befindet sich die wirkstoffhaltige Matrix zwischen einer mit ihr fest verankerten Abdeckschicht und einer abziehbaren Trennschicht.

Üblicherweise wird der Wirkstoff durch Lösen, Dispergieren, Suspendieren, Extrudieren, Kneten, Mischen oder ähnliche Verfahren, teilweise bei erhöhter Temperatur, in die Polymer- oder Gelmatrix homogen eingemischt.

In der EP 0 219 762 A1 ist ein Verfahren zur Herstellung wirkstoffhaltiger, wasserlöslicher Folien auf der Basis Stärke, Gelatine, Glycerin und/oder Sorbit sowie gegebenenfalls natürlicher und/oder synthetischer Harze und Gummen für orale Verabreichung beschrieben. Dabei werden mit Walzen-Auftragsverfahren wirkstoffhaltige wäßrige Beschichtungen auf die besagten Folien mit konstanter Schichtdicke aufgebracht. Die Wasserlöslichkeit dient dem Zweck, daß sich die Folie bei der späteren Anwendung im Magensaftmilieu löst oder quillt.

In der EP 0 353 972 A1 wird über ein Adhäsionspflaster mit einer diskontinuierlichen Klebmasseschicht auf der Basis Acrylat oder Kautschuk in Form von geometrischen Punktmustern, die auch Wirkstoffe enthalten können, berichtet.

Die DE 32 02 775 A1 beschreibt ein Adhäsionspflaster, das durch die Bedruckung einer Klebfläche mit Wirkstoffsegmenten im Siebdruckverfahren hergestellt wird. Zwar ist ein derartiges Pflaster wirtschaftlich herstellbar, weist aber in der Lagerstabilität durch die Möglichkeit des Wirkstoffes, über längere Zeiträume in die Klebmatrix zu migrieren, Nachteile auf.

Dies ist insbesondere für die behördliche Zulassung als Arzneimittel von Bedeutung.

Zur Verbesserung der Lagerstabilität der Wirkstoffpflaster wird in EP 0 170 010 A1 das Verfahren der Siebdruckbeschichtung durch das Aufbringen separater Wirkstoff- und Klebstoffsegmente verändert. Dabei wird das Verfahren durch Verwendung zweier synchron laufender, aufeinander abgestimmter Siebdruckwalzen aufwendiger.

Ein ähnlicher Ansatz zur räumlichen Trennung von Wirkstoff- und Klebmassesegmenten wird in EP 0 170 821 A1 umgesetzt. Dort ist beschrieben, daß sich zwischen Wirkstoffsegmenten und Klebstoffschicht ein Trennfilm befindet, der die Interaktion zwischen Wirkstoff und Klebmasse vermeidet. Trennfilm und Wirkstoff werden im Tiefdruck- oder Siebdruckverfahren nacheinander aufgebracht. Dabei müssen die Applikationsparameter für

die Verteilung in der Fläche und in der Höhe sorgfältig ausgewählt werden, um eine ausreichende Homogenität zu erreichen.

Weiterhin stehen die Wirkstoffsegmente jeweils ca. 160 µm über der Klebstoffschicht. Durch einen derartigen separaten Aufbau haben sowohl Wirkstoff als auch Klebstoff nur punktuellen, d.h. diskontinuierlichen und damit jeweils keinen vollflächigen Hautkontakt, denn beide sind immer räumlich voneinander getrennt. Damit stellt ein solches Adhäsionspflaster bezüglich der Klebstoffeigenschaften und der Arzneimittelwirkung auf die Hautfläche bezogen einen Kompromiß und somit kein optimales System dar.

In WO 89/07429 A1 ist ein transdermales therapeutisches System beschrieben, welches aus einem Mehrschichtlaminat besteht, zusammengesetzt aus einer wirkstoffundurchlässigen Deckschicht, einer Klebstoffschicht, einer Adsorberschicht und einer weiteren Klebstoffschicht, die zur Fixierung auf der Haut dient. Zur Herstellung dieses Systems wird der Wirkstoff in flüssiger Form mit Hilfe eines Druckverfahrens auf die flexible Adsorberschicht, bevorzugt eine Vliesschicht, die bereits mit der ersten Klebschicht und der Deckschicht verbunden ist, aufgebracht. Anschließend wird die zweite Klebschicht hinzulaminieren. Die mit Wirkstoff beladene Zwischenschicht dient nur vorübergehend als Depot, da der Wirkstoff solange in die angrenzenden Klebstoffschichten, die für den Wirkstoff durchlässig sind, migriert, bis sich ein Gleichgewicht eingestellt hat.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut und/oder in die Wunde zur Verfügung zu stellen, welches selbstklebend ist und welches wirtschaftlich herstellbar ist.

Gelöst wird die Aufgabe durch ein Matrixpflaster, wie es im Anspruch 1 dargelegt ist. Die Untersprüche umfassen vorteilhafte Varianten des Erfindungsgegenstands.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind selbstklebende, oberflächendotierte wirkstoffhaltige Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut oder in die Wunde mit einer absorbierenden, selbstklebenden Matrix, wobei der Wirkstoff in gelöster oder flüssiger Form auf die für den Haut- oder Wundkontakt vorgesehene Seite der Matrix

aufgebracht ist, und zwar derart, daß die selbstklebenden Eigenschaften nach der Applikation erhalten bleiben.

Für das Aufbringen des Wirkstoffs eignen sich prinzipiell Beschichtungsverfahren, insbesondere Druckverfahren, wie beispielsweise das Accugravurverfahren oder das Flexodruckverfahren, des weiteren als besondere Form des Tiefdrucks das Siebdruckverfahren.

Weiter vorteilhaft sind kontaktfreie Sprühverfahren.

Besonders hervorzuheben ist, daß bei der Applikation der Wirkstoff oberflächlich auf eine klebende Schicht gebracht wird, dabei in flüssiger oder gelöster Form in die Polymermatrix eindringt und sich dort bis zur Einstellung eines Gleichgewichtes verteilt und nach Abdampfen eines eventuell vorhandenen Lösungsmittels im Polymerträger verbleibt. Die selbstklebenden Eigenschaften der dotierten Polymermatrix stellen sich danach wieder ein.

In einer weiteren möglichen vorteilhaften Ausführungsform wird das Lösungsmittel nach der Applikation der Wirkstofflösung nur teilweise abgedampft, weil die Restmenge des in der Polymermatrix verbleibenden Lösungsmittels die Wirkstofffreisetzung bei der Anwendung des wirkstoffhaltigen Pflasterproduktes vorteilhaft steuert, d.h. begünstigen, beschleunigen oder verzögern kann.

Besonders vorteilhaft erweist sich diese Verfahren für Wirkstoffe, die sich gegenüber reaktiven Polymersystemen, wie die Polyurethanreaktion, nicht inert verhalten und somit mit bekannten Verfahren nach dem Stand der Technik nicht herstellbar sind.

Als Trägerschicht eignen sich absorbierende, selbstklebende Polymere, vorzugsweise Polyurethane, auch in geschäumter Form, die zusätzlich Füll- oder Hilfsstoffe, wie absorbierende Materialien oder Penetrationsbeschleuniger, enthalten können.

Der Wirkstoff kann bei flüssigen oder aufgeschmolzenen Wirkstoffen direkt oder mit einem Vehicel besonders schonend aufgebracht werden. Als Vehicel dienen geeignete Lösungsmittel für die Wirkstoffe, wie beispielsweise Alkohole und Aceton, sowie Wasser

oder andere. Die Lösungen können mit Penetrationsenhancern oder Viskositätshilfsmitteln modifiziert werden. Der Wirkstoff kann auch direkt in einem geeigneten Enhancer eingesetzt werden. Der Druck- oder Beschichtungsvorgang kann mehrfach wiederholt werden.

Als Wirkstoffe finden eine Vielzahl von Stoffgruppen Verwendung, so beispielsweise ätherische Öle, hautpflegende kosmetische Zusatzstoffe, pharmazeutisch wirksame Substanzen oder Antiseptika.

Transdermale Therapeutische Systeme, welche mit ätherischen Ölen und deren Bestandteilen (zum Beispiel Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Campher, Menthol) dotiert sind, besitzen einen langfristigen, therapeutischen Effekt bei Erkältungskrankheiten, Kopfschmerzen und weiteren Indikationen.

Unter ätherischen Ölen sind aus Pflanzen gewonnene Konzentrate bekannt, die als natürliche Rohstoffe hauptsächlich in der Parfüm- und Lebensmittelindustrie eingesetzt werden und die mehr oder weniger aus flüchtigen Verbindungen bestehen, wie zum Beispiel echte ätherische Öle, Citrusöle, Absolues, Resinoide.

Oft wird der Begriff auch für die noch in den Pflanzen enthaltenen flüchtigen Inhaltsstoffe verwendet. Im eigentlichen Sinn versteht man aber unter ätherischen Ölen Gemische aus flüchtigen Komponenten, die durch Wasserdampfdestillation aus pflanzlichen Rohstoffen hergestellt werden.

Echte ätherische Öle bestehen ausschließlich aus flüchtigen Komponenten, deren Siedepunkt überwiegend zwischen 150 und 300 °C liegen. Anders als zum Beispiel fette Öle hinterlassen sie deshalb beim Auftupfen auf Filterpapier keinen bleibenden durchsichtigen Fettfleck. Ätherische Öle enthalten überwiegend Kohlenwasserstoffe oder monofunktionelle Verbindungen wie Aldehyde, Alkohole, Ester, Ether und Ketone.

Stammverbindungen sind Mono- und Sesquiterpene, Phenylpropan-Derivate und längerkettige aliphatische Verbindungen.

Bei manchen ätherischen Ölen dominiert ein Inhaltsstoff (zum Beispiel Eugenol in Nelkenöl mit mehr als 85%), andere sind wieder äußerst komplex zusammengesetzt. Oft werden die

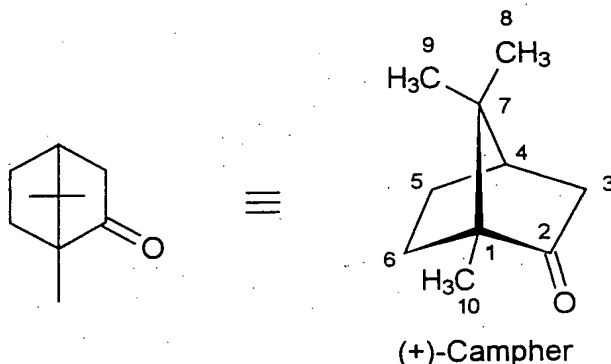
organoleptische Eigenschaften nicht von den Hauptkomponenten, sondern von Neben- oder Spurenbestandteilen geprägt, wie zum Beispiel von den 1,3,5-Undecatrienen und Pyrazinen im Galbanum-Öl. Bei vielen der kommerziell bedeutenden ätherischen Öle geht die Zahl der identifizierten Komponenten in die Hunderte. Sehr viele Inhaltsstoffe sind chiral, wobei sehr oft ein Enantiomer überwiegt oder ausschließlich vorhanden ist, wie zum Beispiel (–)-Menthol im Pfefferminzöl oder (–)-Linalylacetat im Lavendelöl.

In einer vorteilhaften Ausführungsform enthält die Matrix 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders 1 bis 10 Gew.-%, ätherische Öle, die insbesondere aus der Gruppe Eucalyptusöl, Pfefferminzöl, Kamillenöl, Campher, Menthol, Citrusöl, Zimtöl, Thymianöl, Lavendelöl, Nelkenöl, Teebaumöl, Cajeputöl, Niaouliöl, Kanukaöl, Manukaöl, Latschenkieferöl gewählt sind.

Citrusöle sind ätherische Öle, die aus den Schalen von Citrusfrüchten (Bergamotte, Grapefruit, Limette, Mandarine, Orange, Zitrone) gewonnen werden, oft auch Agrumenöle genannt.

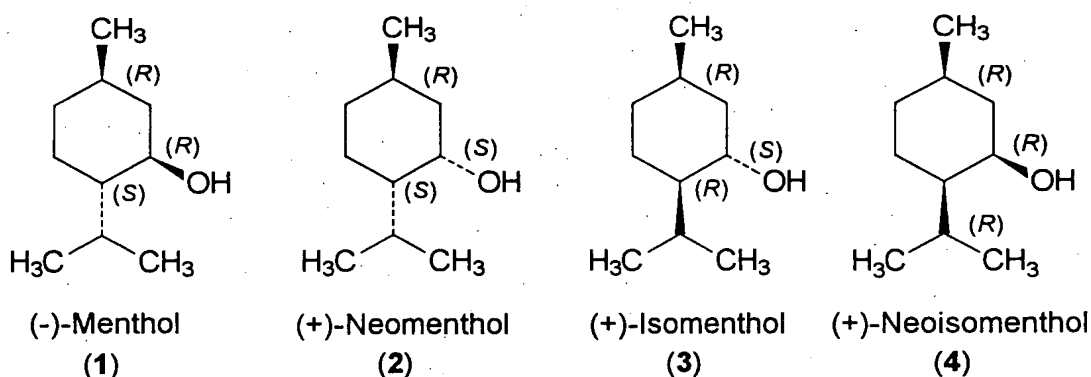
Citrusöle bestehen zu einem großen Teil aus Monoterpen-Kohlenwasserstoffen, hauptsächlich Limonen (Ausnahme: Bergamottöl, das nur ca. 40% enthält).

Unter Campher versteht man 2-Bornanon, 1,7,7-Trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on, siehe untere Abbildung.



Pfefferminzöle sind durch Wasserdampfdestillation aus Blättern und Blütenständen verschiedener Pfefferminze-Sorten gewonnene ätherische Öle, gelegentlich auch solche aus *Mentha arvensis*.

Menthol hat drei asymmetrische C-Atome und kommt demzufolge in vier diastereomeren Enantiomerenpaaren vor (vgl. die Formelbilder, die anderen vier Enantiomeren sind die entsprechenden Spiegelbilder).



Die Diastereomeren, die destillativ getrennt werden können, werden als Neoisomenthol, Isomenthol, Neomenthol [(+)-Form: Bestandteil des japanischen Pfefferminzöls] und Menthol bezeichnet. Wichtigstes Isomer ist (-)-Menthol (Levomenthol), glänzende, stark pfefferminzartig riechende Prismen.

Menthol erzeugt beim Einreiben auf der Haut (besonders an Stirn und Schläfen) infolge Oberflächenanästhesierung und Reizung der kälteempfindlichen Nerven bei Migräne und dergleichen ein angenehmes Kältegefühl; tatsächlich zeigen die betreffenden Stellen normale oder erhöhte Temperatur. Diese Wirkungen besitzen die anderen Isomeren von Menthol nicht.

Des weiteren können der Matrix vorteilhaft hautpflegende, kosmetische Zusatzstoffe zugesetzt sein, besonders zu 0,2 bis 10 Gew.-%, ganz besonders zu 0,5 bis 5 Gew.-%.

Erfindungsgemäß können die hautpflegenden, kosmetischen Zusatzstoffe (eine oder mehrere Verbindungen) sehr vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der lipophilen Zusatzstoffe, insbesondere aus folgender Gruppe:

Acetylsalicylsäure, Atropin, Azulen, Hydrocortison und dessen Derivate, zum Beispiel Hydrocortison-17-valerat, Vitamine und Provitamine, zum Beispiel Ascorbinsäure und deren Derivate, Vitamin A, Vitamin A-Palmitat, Vitamine der B- und D-Reihe, sehr günstig das Vitamin B₁, das Vitamin B₁₂, das Vitamin D₁, das Provitamin B₅, die Pantothenensäure aber auch Bisabolol, ungesättigte Fettsäuren, namentlich die essentiellen Fettsäuren (oft auch Vitamin F genannt), insbesondere die gamma-Linolensäure, Ölsäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure und deren Derivate, Chloramphenicol, Coffein, Prostaglandine, Thymol, Campher, Extrakte oder andere Produkte pflanzlicher und tierischer Herkunft, zum Beispiel Nachtkerzenöl, Borretschöl oder Johannisbeerkernöl, Fischöle, Lebertran aber auch Ceramide und ceramidähnliche Verbindungen und so weiter.

Vorteilhaft ist es auch, die Zusatzstoffe aus der Gruppe der rückfettenden Substanzen zu wählen, beispielsweise Purcellinöl, Eucerit[®] und Neocert[®].

Besonders vorteilhaft werden der oder die Zusatzstoffe ferner gewählt aus der Gruppe der NO-Synthasehemmer, insbesondere wenn die erfindungsgemäßen Zubereitungen zur Behandlung und Prophylaxe der Symptome der intrinsischen und/oder extrinsischen Hautalterung sowie zur Behandlung und Prophylaxe der schädlichen Auswirkungen ultravioletter Strahlung auf die Haut dienen sollen.

Bevorzugter NO-Synthasehemmer ist das Nitroarginin.

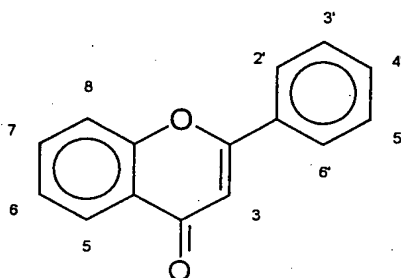
Weiter vorteilhaft werden der oder die Zusatzstoffe gewählt aus der Gruppe, welche Catechine und Gallensäureester von Catechinen und wäßrige beziehungsweise organische Extrakte aus Pflanzen oder Pflanzenteilen umfaßt, die einen Gehalt an Catechinen oder Gallensäureestern von Catechinen aufweisen, wie beispielsweise den Blättern der Pflanzenfamilie Theaceae, insbesondere der Spezies *Camellia sinensis* (grüner Tee). Insbesondere vorteilhaft sind deren typische Inhaltsstoffe (wie zum Beispiel Polyphenole beziehungsweise Catechine, Coffein, Vitamine, Zucker, Mineralien, Aminosäuren, Lipide).

Catechine stellen eine Gruppe von Verbindungen dar, die als hydrierte Flavone oder Anthocyanidine aufzufassen sind und Derivate des „Catechins“ (Catechol, 3,3',4',5,7-Flavanpentaol, 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-chroman-3,5,7-triol) darstellen. Auch Epicatechin ((2R,3R)-3,3',4',5,7-Flavanpentaol) ist ein vorteilhafter Zusatzstoff im Sinne der vorliegenden Erfindung.

Vorteilhaft sind ferner pflanzliche Auszüge mit einem Gehalt an Catechinen, insbesondere Extrakte des grünen Tees, wie zum Beispiel Extrakte aus Blättern der Pflanzen der Spezies *Camellia spec.*, ganz besonders der Teesorten *Camellia sinensis*, *C. assamica*, *C. taliensis* beziehungsweise *C. irrawadiensis* und Kreuzungen aus diesen mit beispielsweise *Camellia japonica*.

Bevorzugte Zusatzstoffe sind ferner Polyphenole beziehungsweise Catechine aus der Gruppe (-)-Catechin, (+)-Catechin, (-)-Catechingallat, (-)-Gallocatechingallat, (+)-Epicatechin, (-)-Epicatechin, (-)-Epicatechin Gallat, (-)-Epigallocatechin, (-)-Epigallocatechingallat.

Auch Flavon und seine Derivate (oft auch kollektiv „Flavone“ genannt) sind vorteilhafte Zusatzstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung. Sie sind durch folgende Grundstruktur gekennzeichnet (Substitutionspositionen angegeben):



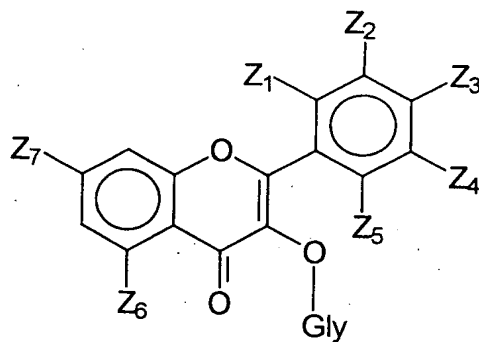
Einige der wichtigeren Flavone, welche auch bevorzugt in erfindungsgemäßen Zubereitungen eingesetzt werden können, sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

	OH-Substitutionspositionen							
	3	5	7	8	2'	3'	4'	5'
Flavon	-	-	-	-	-	-	-	-

Flavonol	+	-	-	-	-	-	-	-
Chrysin	-	+	+	-	-	-	-	-
Galangin	+	+	+	-	-	-	-	-
Apigenin	-	+	+	-	-	-	+	-
Fisetin	+	-	+	-	-	+	+	-
Luteolin	-	+	+	-	-	+	+	-
Kampferol	+	+	+	-	-	-	+	-
Quercetin	+	+	+	-	-	+	+	-
Morin	+	+	+	-	+	-	+	-
Robinetin	+	-	+	-	-	+	+	+
Gossypetin	+	+	+	+	-	+	+	-
Myricetin	+	+	+	-	-	+	+	+

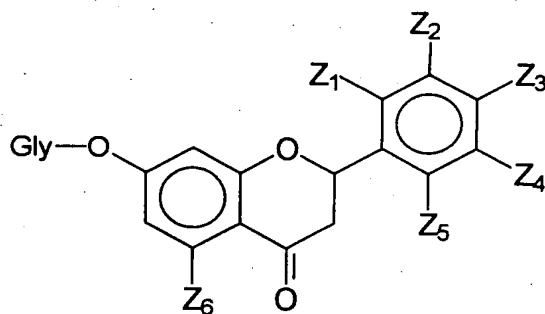
In der Natur kommen Flavone in der Regel in glycosidierter Form vor.

Erfindungsgemäß werden die Flavonoide bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



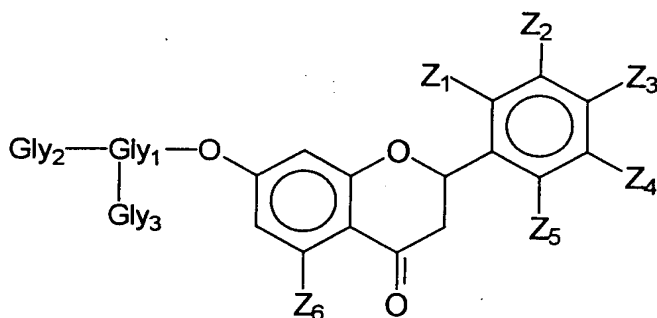
wobei Z_1 bis Z_7 unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe H, OH, Alkoxy- sowie Hydroxyalkoxy-, wobei die Alkoxy- beziehungsweise Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können, und wobei Gly gewählt wird aus der Gruppe der Mono- und Oligoglycosidreste.

Erfindungsgemäß können die Flavonoide aber auch vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



wobei Z_1 bis Z_6 unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe H, OH, Alkoxy- sowie Hydroxyalkoxy-, wobei die Alkoxy- beziehungsweise Hydroxyalkoxygruppen verzweigt und unverzweigt sein und 1 bis 18 C-Atome aufweisen können, und wobei Gly gewählt wird aus der Gruppe der Mono- und Oligoglycosidreste.

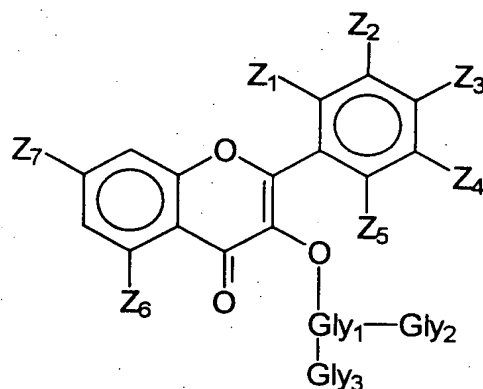
Bevorzugt können solche Strukturen gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel



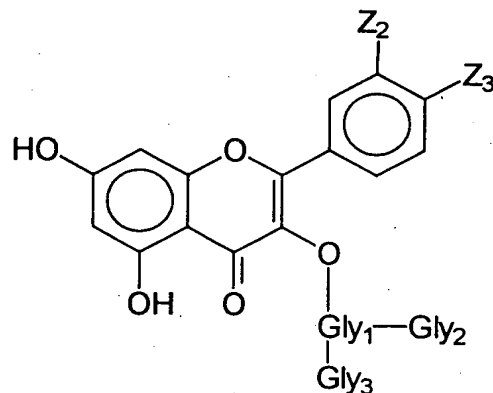
wobei Gly_1 , Gly_2 und Gly_3 unabhängig voneinander Monoglycosidreste darstellen. Gly_2 beziehungsweise Gly_3 können auch einzeln oder gemeinsam Absättigungen durch Wasserstoffatome darstellen.

Bevorzugt werden Gly_1 , Gly_2 und Gly_3 unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

Vorteilhaft werden Z_1 bis Z_5 unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe H, OH, Methoxy-, Ethoxy- sowie 2-Hydroxyethoxy-, und die Flavonglycoside haben die Struktur



Besonders vorteilhaft werden die erfindungsgemäßen Flavonglycoside aus der Gruppe, welche durch die folgende Struktur wiedergegeben werden:



wobei Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander Monoglycosidreste darstellen. Gly₂ beziehungsweise Gly₃ können auch einzeln oder gemeinsam Absättigungen durch Wasserstoffatome darstellen.

Bevorzugt werden Gly₁, Gly₂ und Gly₃ unabhängig voneinander gewählt aus der Gruppe der Hexosylreste, insbesondere der Rhamnosylreste und Glucosylreste. Aber auch andere Hexosylreste, beispielsweise Allosyl, Altrosyl, Galactosyl, Gulosyl, Idosyl, Mannosyl und Talosyl sind gegebenenfalls vorteilhaft zu verwenden. Es kann auch erfindungsgemäß vorteilhaft sein, Pentosylreste zu verwenden.

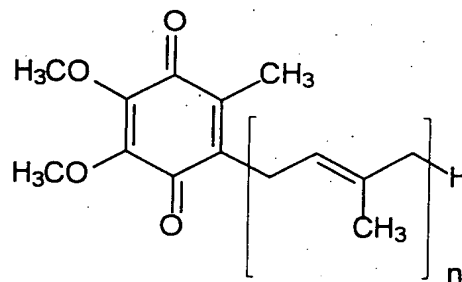
Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung ist, das oder die Flavonglycoside zu wählen aus der Gruppe α -Glucosylrutin, α -Glucosylmyricetin, α -Glucosylisoquercitrin, α -Glucosylisoquercetin und α -Glucosylquercitrin.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist α -Glucosylrutin.

Erfindungsgemäß vorteilhaft sind auch Naringin (Aurantiin, Naringenin-7-rhamnoglucosid), Hesperidin (3',5,7-Trihydroxy-4'-methoxyflavanon-7-rutinosid, Hesperidosid, Hesperetin-7-O-rutinosid), Rutin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavon-3-rutinosid, Quercetin-3-rutinosid, Sophorin, Birutan, Rutabion, Taurutin, Phytomelin, Melin), Troxerutin (3,5-Dihydroxy-3',4',7-tris(2-hydroxyethoxy)-flavon-3-(6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid)), Monoxerutin (3,3',4',5-Tetrahydroxy-7-(2-hydroxyethoxy)-flavon-3-(6-O-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosid)), Dihydorobinetin (3,3',4',5',7-Pentahydroxyflavanon), Taxifolin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavanon), Eriodictyol-7-glucosid (3',4',5,7-Tetrahydroxyflavanon-7-glucosid), Flavanomarein (3',4',7,8-Tetrahydroxyflavanon-7-glucosid) und Isoquercetin (3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavanon-3-(β -D-Glucopyranosid).

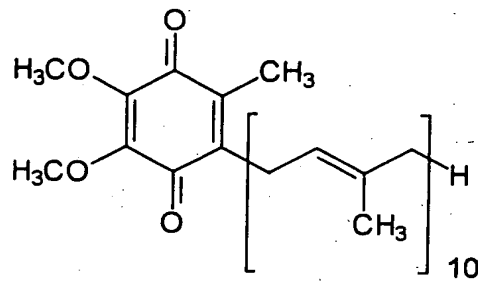
Vorteilhaft ist es auch, dem oder die Zusatzstoffe aus der Gruppe der Ubichinone und Plastochinone zu wählen.

Ubichinone zeichnen sich durch die Strukturformel

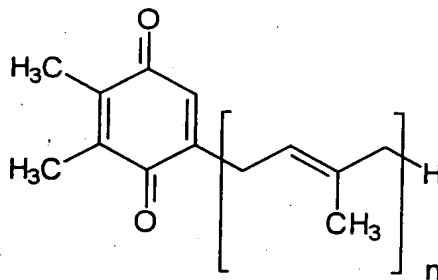


aus und stellen die am weitesten verbreiteten u. damit am besten untersuchten Biochinone dar. Ubichinone werden je nach Zahl der in der Seitenkette verknüpften Isopren-Einheiten als Q-1, Q-2, Q-3 usw. oder nach Anzahl der C-Atome als U-5, U-10, U-15 usw. bezeichnet. Sie treten bevorzugt mit bestimmten Kettenlängen auf, zum Beispiel in einigen Mikroorganismen u. Hefen mit $n=6$. Bei den meisten Säugetieren einschließlich des Menschen überwiegt Q10.

Besonders vorteilhaft ist Coenzym Q10, welches durch folgende Strukturformel gekennzeichnet ist:

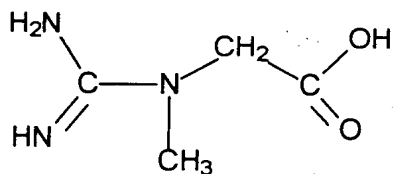


Plastochinone weisen die allgemeine Strukturformel



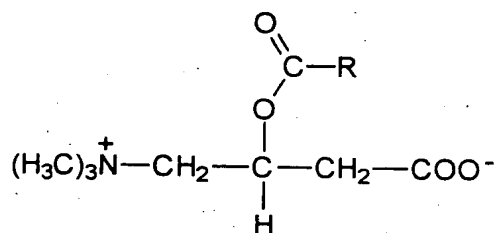
auf. Plastoschinone unterscheiden sich in der Anzahl n der Isopren-Reste und werden entsprechend bezeichnet, zum Beispiel PQ-9 ($n=9$). Ferner existieren andere Plastochinone mit unterschiedlichen Substituenten am Chinon-Ring.

Auch Kreatin und/oder Kreatinderivate sind bevorzugte Zusatzstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung. Kreatin zeichnet sich durch folgende Struktur aus:



Bevorzugte Derivate sind Kreatinphosphat sowie Kreatinsulfat, Kreatinacetat, Kreatinascorbat und die an der Carboxylgruppe mit mono- oder polyfunktionalen Alkoholen veresterten Derivate.

Ein weiterer vorteilhafter Zusatzstoff ist L-Carnitin [3-Hydroxy-4-(trimethylammonio)-buttersäurebetain]. Auch Acyl-Carnitine, welche gewählt aus der Gruppe der Substanzen der folgenden allgemeinen Strukturformel



wobei R gewählt wird aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Alkylreste mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen sind vorteilhafte Zusatzstoffe im Sinne der vorliegenden Erfindung. Bevorzugt sind Propionylcamitin und insbesondere Acetylcamitin. Beide Entantiomere (D- und L-Form) sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden. Es kann auch von Vorteil sein, beliebige Enantiomergemische, beispielsweise ein Racemat aus D- und L-Form, zu verwenden.

Weitere vorteilhafte Zusatzstoffe sind Sericosid, Pyridoxol, Vitamin K, Biotin und Aromastoffe.

Die Liste der genannten Zusatzstoffe beziehungsweise Zusatzstoffkombinationen, die in den erfindungsgemäßen Zubereitungen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein. Die Zusatzstoffe können einzelnen oder in beliebigen Kombinationen miteinander verwendet werden.

Sodann können der Matrix des wirkstoffhaltigen Matrixpflasters pharmazeutisch wirksame Substanzen zugesetzt sein, vorzugsweise bis zu 40 Gew.-%, besonders zu 0,01 bis 25 Gew.-%, ganz besonders zu 0,1 bis 10 Gew.-%.

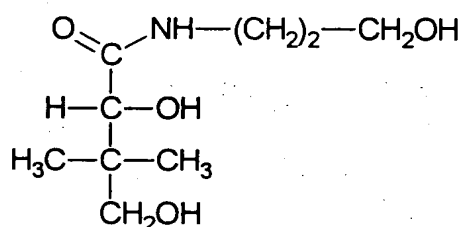
Typische Wirkstoffe sind - ohne den Anspruch der Vollständigkeit im Rahmen der vorliegenden Erfindung zu erheben:

Indikation:	Wirkstoff
Antimykotika	Nafitin
	Amorrolfin
	Tolnaftat

	Ciclopirox Clotrimazol
Antiseptika	Thymol Eugenol Triclosan Hexachlorophen Benzalkoniumchlorid Clioquinol Chinolinol Undecensäure Ethacridin Chlorhexidin Hexetidin Dodicin Iod
Nichtsteroidale Antirheumatika	Glykolsalicylat Flufenaminsäure Ibuprofen (oder Salze) Etofenamat Ketoprofen Piroxicam Indomethacin Diclofenac (oder Salze) Lidocain (oder Salze)
Antipuriginosa	Polidocanol Isoprenalin Crotamiton
Lokalanästhetika	Benzocain
Antipsoriatika	Ammoniumbitumasulfonat
Keratolytika	Harnstoff Salicylsäure (oder Salze)

Weitere, für die Wundheilung förderliche Wirkstoffe, wie Dexpanthenol (Panthenol) bzw. die entsprechenden D- und L-Isomere oder Silbersulfadiazin, können ebenfalls eingesetzt werden.

Unter Dexpanthenol kennt der Fachmann den internationalen Freinamen für das wundheilend wirkende D-(+)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethyl-butamid (Panthenol) mit der Formel



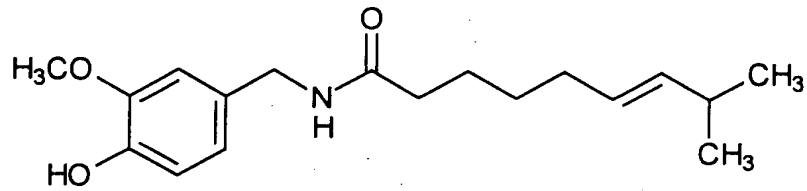
In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform des Matrixpflasters findet als Wirkstoff Dexpanthenol Verwendung, ganz besonders in gelöster Form (zum Beispiel Wasser oder Alkohole).

Direkt eingesetzt werden kann auch D-Panthenol 75 L (Roche). Es handelt sich um eine Lieferform von D-Panthenol gelöst in Wasser (75%), stabilisiert mit L-Lacton, Viskosität 541 cP bei 25 °C, pharmazeutische Qualität.

Die Auftragsmenge des Dexpanthenols pro Matrixpflaster beträgt insbesondere 5 bis 10000 µg pro cm², bevorzugt 50 bis 1000 µg pro cm². Dies entspricht einem Dexpanthenolgehalt in der Matrix bei einem Flächengewicht des bevorzugt eingesetzten Polyurethanträgers mit 500 g/m² = 50 mg/cm² von 0,01 bis 20 %, bevorzugt 0,1 bis 2 %.

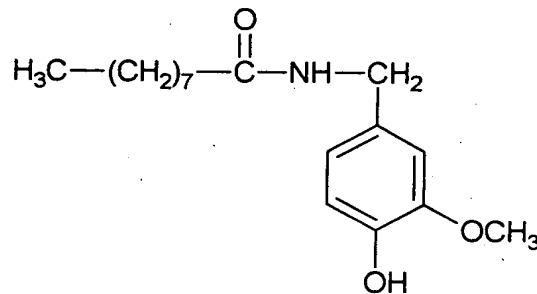
Daneben können auch hyperämisierende Wirkstoffe wie natürliche Wirkstoffe des Cayenne-Pfeffers, Capsicumextrakte oder synthetische Wirkstoffe wie Nonivamid, Nicotinsäurederivate, bevorzugt Bencylnicotinat oder Propylnicotinat, genannt werden beziehungsweise Antiphlogistika und/oder Analgetika.

Beispielhaft seien Capsaicin

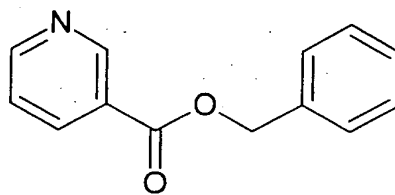


[8-Methyl-trans-6-nonensäure-(4-hydroxy-3-methoxybenzylamid)]

Nonivamid



Nicotinsäurebenzylester



Benzylnicotinat

genannt.

Von besonderer Bedeutung unter den Wirkstoffen sind die Desinfektionsmittel beziehungsweise Antiseptika hervorzuheben, so daß deren Verwendung in der Matrix nochmals betont werden soll.

Als Desinfektionsmittel werden Stoffe bezeichnet, die zur Desinfektion, d. h., zur Bekämpfung pathogener Mikroorganismen (zum Beispiel Bakterien, Viren, Sporen, Klein- und Schimmelpilze) geeignet sind und zwar im allgemeinen durch Anwendung an der Oberfläche von Haut, Kleidung, Geräten, Räumen, aber auch von Trinkwasser, Nahrungsmitteln, Saatgut (Beizen) und als Bodendesinfektionsmittel.

Besonders lokal anzuwendende Desinfektionsmittel, zum Beispiel zur Wunddesinfektion, werden auch als Antiseptika bezeichnet.

Besonders vorteilhaft erweist sich der Erfindungsgegenstand bei Wirkstoffen, die chemisch reaktive Funktionalitäten aufweisen, wie beispielsweise Carboxyl- oder Hydroxylgruppen, die bei sonst üblichen Dotierverfahren durch Mischen der Wirkstoffe mit den Komponenten des reaktiven Polyurethansystems die Reaktion nachteilig beeinflussen und stören können. Zu diesen Wirkstoffen zählen beispielsweise Ibuprofen, Lidocain, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Dexpanthenol, Menthol sowie wäßrige oder alkoholische Extrakte der Kamille, Hamamelis, Ringelblume, Pfefferminzöl oder anderen ätherischen Ölen.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform der Matrix sind dieser Superabsorber zugesetzt.

Sodann enthält die Matrix in einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform einen insbesondere hydrophilen Füllstoff auf der Basis von Cellulose sowie seinen Derivaten, deren mittlere Korngröße im Bereich von 20 bis 60 μm liegt, denn bei der Auswahl der Füllstoffe wurde überraschenderweise gefunden, daß sich insbesondere Füllstoffe auf der Basis Siliziumdioxid oder von Cellulose eignen, wobei letztere eine isotrope Gestalt besitzen und bei Kontakt mit Wasser nicht zum Quellen neigen. Dabei sind besonders Füllstoffe mit einer Partikelgröße von kleiner gleich 100 μm geeignet.

Der Einsatz hydrophiler Füllstoffe in einer unpolaren Matrix ist in der Literatur bekannt. Explizit für den Einsatz in transdermal therapeutischen Systemen werden Sie in EP 0 186

019 A1 beschrieben. Hier allerdings lediglich bis zu einer Konzentration von 3 bis 30 Gew. %, ohne daß Details zu diesen Füllstoffen erwähnt werden. Die Erfahrung zeigt, daß Systeme mit einem Füllstoffgehalt von über 30 Gew.-% deutlich an Klebrigkeit verlieren und hart und spröde werden. Dadurch verlieren sie die grundlegende Anforderung an ein transdermal therapeutisches System.

Bevorzugt werden Füllstoffe auf der Basis von mikrokristalliner oder amorpher Cellulose in wesentlich höheren Konzentrationen eingesetzt, ohne daß eine negative Beeinflussung der klebtechnischen Eigenschaften eintritt, insbesondere wenn sie eine isotrope Gestalt mit einer Partikelgröße von nicht größer als 100 µm besitzen. Höhere Gehalte an Füllstoffen sind zur Verbesserung der Trageeigenschaften insbesondere bei lange andauernder und wiederholter Anwendung wünschenswert.

Des weiteren sind der Matrix vorzugsweise permeationsfördernde Inhaltsstoffe im Konzentrationsbereich bis zu 30 Gew.-% zugesetzt, bevorzugt 5 bis 15 Gew.-%.

Dazu zählen beispielsweise lipophile Lösungsvermittler/Enhancer wie Ölsäuredecylester, Isopropylmyristat und -palmitat (IPM und IPP), 2-Octyldodecanol usw.

Besonders vorteilhaft besteht die Matrix aus Polyurethan.

Geeignete Polyurethane sind Gegenstand der DE 196 18 825 A1, in der hydrophile, selbstklebende Polyurethan-Gele offenbart werden, die bestehen aus

- a) 2 bis 6 Hydroxylgruppen aufweisenden Polyetherpolyolen mit OH-Zahlen von 20 bis 112 und einem Ethylenoxid (EO)-Gehalt von ≥ 10 Gew.-%,
 - b) Antioxidantien,
 - c) in den Polyolen a) löslichen Wismut-(III) -Carboxylaten auf Basis von Carbonsäuren mit 2 bis 18 C-Atomen als Katalysatoren sowie
 - d) Hexamethylendiisocyanat,
- mit einem Produkt der Funktionalitäten der Polyurethan-bildenden Komponenten a) und d) von mindestens 5,2, wobei die Katalysatormenge c) 0,005 bis 0,25 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a) beträgt, die Menge an Antioxidantien b) im Bereich von 0,1 bis 1,0 Gew.-%,

bezogen auf Polyol a) liegt und ein Verhältnis von freien NCO-Gruppen der Komponente d) zu den freien OH-Gruppen der Komponente a) (Isocyanatkennzahl) im Bereich von 0,30 bis 0,70 gewählt wird.

Es werden bevorzugt 3 bis 4, ganz besonders bevorzugt 4-Hydroxylgruppen aufweisende Polyetherpolyole eingesetzt mit einer OH-Zahl im Bereich von 20 bis 112, bevorzugt 30 bis 56. Der Ethylenoxidgehalt liegt bei den erfindungsgemäß eingesetzten Polyetherpolyolen bei vorzugsweise ≥ 20 Gew.-%.

Die Polyetherpolyole sind als solche an sich bekannt und werden zum Beispiel durch Polymerisation von Epoxiden, wie Ethylenoxid, Propylenoxid, Butylenoxid oder Tetrahydrofuran, mit sich selbst oder durch Anlagerung dieser Epoxide, vorzugsweise von Ethylenoxid und Propylenoxid - gegebenenfalls im Gemisch untereinander oder separat nacheinander - an Starterkomponenten mit mindestens zwei reaktionsfähigen Wasserstoffatomen, wie Wasser, Ethylenglykol, Propylenglykol, Diethylenglykol, Dipropylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Pentaerythrit, Sorbit oder Succrose, hergestellt. Vertreter der genannten, zu verwendenden höhermolekularen Polyhydroxylverbindungen sind zum Beispiel in High Polymers, Vol. XVI, „Polyurethanes, Chemistry and Technology“ (Saunders-Frisch, Interscience Publishers, New York, Bd 1, 1962, S. 32-42) aufgeführt.

Als Isocyanatkomponente wird monomeres oder trimerisiertes Hexamethylendiisocyanat oder durch Biuret-, Uretdion-, Allophanatgruppen oder durch Prepolymerisierung mit Polyetherpolyolen oder Mischungen von Polyetherpolyolen auf Basis der bekannten Starterkomponenten mit 2 oder > 2 reaktionsfähigen H-Atomen und Epoxiden, wie Ethylenoxid oder Propylenoxid einer OH-Zahl von ≤ 850 , bevorzugt 100 bis 600, modifiziertes Hexamethylendiisocyanat eingesetzt. Bevorzugt ist der Einsatz von modifiziertem Hexamethylendiisocyanat, insbesondere durch Prepolymerisierung mit Polyetherdiolen der OH-Zahl 200 bis 600 modifiziertes Hexamethylendiisocyanat. Ganz besonders bevorzugt sind Modifizierungen des Hexamethylendiisocyanats mit Polyetherdiolen der OH-Zahl 200-600, deren Restgehalt an monomeren Hexamethylendiisocyanat unter 0,5 Gew.-% liegt.

Als Katalysatoren kommen für die erfindungsgemäßen Polyurethane in den wasserfreien Polyetherpolyolen a) lösliche Wismut(III)-Carboxylate auf Basis linearer, verzweigter, gesättigter oder ungesättigter Carbonsäuren mit 2 bis 18, vorzugsweise 6 bis 18 C-Atomen in Frage. Bevorzugt sind Bi(III)Salze verzweigter gesättigter Carbonsäuren mit tertiären Carboxylgruppen, wie der 2,2-Dimethyl- Octansäure (zum Beispiel Versatic-Säuren, Shell). Gut geeignet sind Zubereitungen dieser Bi (III) Salze in überschüssigen Anteilen dieser Carbonsäuren. Hervorragend bewährt hat sich eine Lösung von 1 mol des Bi(III)Salzes der Versatic 10-Säure (2,2-Dimethyloctansäure) in einem Überschuß von 3 mol dieser Säure mit einem Bi-Gehalt von ca. 17%.

Es werden die Katalysatoren bevorzugt in Mengen von 0,03 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a), eingesetzt.

Als Antioxidantien kommen für die erfindungsgemäßen Polyurethan-Gele insbesondere sterisch gehinderte phenolische Stabilisatoren, wie BHT (2,6-Di-tert.butyl-4-methylphenol), Vulkanox BKF (2,2 bis -Methylen-bis-(6-tert.-butyl-4-methyl phenol) (Bayer AG), Irganox 1010 (Pentaerythrityl-tetrakis-[3-(3,5-ditert.-butyl-4- hydroxyphenyl)-propionat]), Irganox 1076 (Octadecyl-3-(3,5-ditert.-butyl-4- hydroxyphenyl)-propionat) (Ciba-Geigy) oder Tocopherol (Vitamin E) in Betracht. Bevorzugt werden solche vom Typ des α -Tocopherol eingesetzt.

Die Antioxidantien werden bevorzugt in Mengen von 0,15 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Polyol a), eingesetzt.

Die Isocyanatkennzahl (Verhältnis der bei der Reaktion eingesetzten freien NCO-Gruppen zu den freien OH-Gruppen) der erfindungsgemäßen Polyurethan-Gelmassen liegt je nach der Funktionalität der eingesetzten Isocyanat- und Polyolkomponenten im Bereich von 0,30 bis 0,70, bevorzugt im Bereich von 0,45 bis 0,60. Die für eine Gelbildung erforderliche Isocyanatkennzahl kann sehr einfach nach der folgenden Formel abgeschätzt werden:

$$f_{(\text{Polyol})} \cdot (f_{(\text{Isocyanat})} - 1) \cdot \text{Kennzahl} \approx 2$$

$$\text{Kennzahl} \approx \frac{2}{f_{(\text{Polyol})} \cdot (f_{(\text{Isocyanat})} - 1)}$$

f: Funktionalität der Isocyanat- oder Polyolkomponente

Je nach angestrebter Klebrigkeit oder Elastizität des Gels kann die tatsächlich zu verwendende Isocyanatkennzahl um bis zu + 20% von dem berechneten Wert abweichen.

Die erfindungsgemäßen Polyurethan-Gelmassen werden hergestellt nach üblichen Verfahren, wie sie beispielsweise beschrieben sind in Becker/Braun, Kunststoff- Handbuch, Bd. 7, Polyurethane, S. 121 ff, Carl-Hauser, 1983.

Weiter vorzugsweise kommen Polyurethane zum Einsatz, wie sie in der EP 0 665 856 B1 offenbart sind.

Die hydrophilen Polyurethangelschäume sind demnach erhältlich aus

1. einem Polyurethangel, welches

(A) 25-62 Gew.-%, vorzugsweise 30-60 Gew.-%, besonders bevorzugt 40-57 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B), eines kovalent vernetzten Polyurethans als hochmolekulare Matrix und

(B) 75-38 Gew.-%, vorzugsweise 70-40 Gew.-%, besonders bevorzugt 60-43 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B) einer oder mehrerer in der Matrix durch Nebenvalenzkräfte fest gebundenen Polyhydroxylverbindungen mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 1000 und 12000, vorzugsweise zwischen 1500 und 8000, besonders bevorzugt zwischen 2000 und 6000, und einer mittleren OH-Zahl zwischen 20 und 112, vorzugsweise zwischen 25 und 84, besonders bevorzugt zwischen 28 und 56, als flüssigem Dispersionsmittel, wobei das Dispersionsmittel im wesentlichen frei ist an Hydroxylverbindungen mit einem Molekulargewicht unter 800, vorzugsweise unter 1000, besonders bevorzugt unter 1500, sowie gegebenenfalls

(C) 0 bis 100 Gew.-%, bezogen auf die Summe aus (A) und (B), an Füll- und/oder Zusatzstoffen enthält,

und welches erhältlich ist durch Umsetzung einer Mischung von

- a) einem oder mehreren Polyisocyanaten,
- b) einer oder mehreren Polyhydroxylverbindungen mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 1000 und 12000, und einer mittleren OH-Zahl zwischen 20 und 112,
- c) gegebenenfalls Katalysatoren oder Beschleunigern für die Reaktion zwischen Isocyanat- und Hydroxylgruppen sowie gegebenenfalls

d) aus der Polyurethanchemie an sich bekannten Füll- und Zusatzstoffen, wobei diese Mischung im wesentlichen frei ist von Hydroxylverbindungen mit einem Molekulargewicht unter 800, die mittlere Funktionalität der Polyisocyanate (F_i) zwischen 2 und 4 liegt, die mittlere Funktionalität der Polyhydroxylverbindung (F_p) zwischen 3 und 6 beträgt und die Isocyanatkennzahl (K) der Formel

$$K = \frac{300 \pm X}{(F_i \cdot F_p) - 1} + 7$$

gehört, in welcher $X \leq 120$, vorzugsweise $X \leq 100$, besonders bevorzugt $X \leq 90$ ist und die Kennzahl K bei Werten zwischen 15 und 70 liegt, wobei die angegebenen Mittelwerte von Molekulargewicht und OH-Zahl als Zahlenmittel zu verstehen sind,

2. einem Wasser absorbierenden Material und
3. einem nichtwäßrigen Schäumungsmittel.

Die Polyurethanegele können aus den an sich aus der Polyurethanchemie bekannten Ausgangsverbindungen nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie zum Beispiel in DE 31 03 499 A1, DE 31 03 500 A1 und EP 0 147 588 A1 beschrieben werden. Wesentlich ist jedoch, daß bei der Auswahl der gelbildenden Komponenten die oben definierten Bedingungen eingehalten werden, da sonst anstelle von selbsthaftenden Gelen klebfreie, elastische Gele erhalten werden.

Bevorzugte Polyhydroxylverbindungen sind Polyetherpolyole, wie sie in den oben genannten Offenlegungsschriften ausführlich genannt sind.

Als Polyisocyanatkomponenten sind sowohl (cyclo)aliphatische als auch aromatische Isocyanate geeignet. Bevorzugte (cyclo)aliphatische Polyisocyanate sind 1,6-Hexamethylen-diisocyanat sowie dessen Biurete und Trimerisate bzw. hydrierte Diphenylmethandiisocyanat ("MDI")-Typen. Bevorzugte aromatischen Polyisocyanate sind solche, die durch Destillation erhalten werden, wie MDI-Gemische aus 4,4'- und 2,4'-Isomeren oder 4,4'-MDI, sowie Toluylendiisocyanat ("TDI")-Typen.

Die Diisocyanate können insbesondere zum Beispiel aus der Gruppe der unmodifizierten aromatischen oder aliphatischen Diisocyanate oder aber aus durch Prepolymerisierung mit

Aminen, Polyolen oder Polyetherpolyolen gebildeten modifizierten Produkten gewählt werden.

Die Polyurethanmasse kann ungeschäumt, geschäumt, ungefüllt oder mit zusätzlichen Füllstoffen, wie beispielsweise Superabsorbern, Titandioxid, Zinkoxid, Weichmachern, Farbstoffen etc. eingesetzt werden. Weiterhin können auch Hydrogele in halbfester bis fester Form mit aktiven Bestandteilen für die zentrale Zone verwendet werden.

Die Polyurethan-Gele können gegebenenfalls aus der Polyurethan-Chemie an sich bekannte Zusatzstoffe enthalten, wie zum Beispiel Füllstoffe und Kurzfasern auf anorganischer oder organischer Basis, Metallpigmente, oberflächenaktive Substanzen oder flüssige Streckmittel wie Substanzen mit einem Siedepunkt von über 150 °C.

Als organische Füllstoffe seien beispielsweise Schwerspat, Kreide, Gips, Kieserit, Soda, Titandioxid, Ceroxid, Quarzsand, Kaolin, Russ und Mikrohohlkugeln genannt.

An organischen Füllstoffen können zum Beispiel Pulver auf Basis von Polystyrol, Polyvinylchlorid, Harnstoff-Formaldehyd und Polyhydrazodicarbonamid eingesetzt werden. Als Kurzfasern kommen zum Beispiel Glasfasern von 0,1 - 1 mm Länge oder Fasern organischer Herkunft, wie zum Beispiel Polyester- oder Polyamidfasern, in Frage. Metallpulver, wie zum Beispiel Eisen oder Kupferpulver, können ebenfalls bei der Gelbildung mitverwendet werden. Um den Gelen die gewünschte Färbung zu verleihen, können die bei der Einfärbung von Polyurethanen an sich bekannten Farbstoffe oder Farbpigmente auf organischer oder anorganischer Basis verwendet werden, wie zum Beispiel Eisenoxid- oder Chromoxidpigmente, Pigmente auf Phthalocyanin- oder Monoazo-Basis. Als oberflächenaktive Substanzen seien zum Beispiel Cellulosepulver, Aktivkohle und Kieselsäurepräparate genannt.

Zur Modifizierung der Hafteigenschaften der Gele können gegebenenfalls Zusätze von polymeren Vinylverbindungen, Polyacrylaten und sonstigen in der Klebstoff-Technik üblichen Copolymeren bzw. auch Klebemittel auf Naturstoffbasis bis zu einem Gehalt von 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Gelmasse, zugegeben werden.

Bevorzugte Wasser absorbierende Materialien sind als Superabsorber bekannte Wasser absorbierende Salze von Polyacrylaten und deren Copolymeren, insbesondere die Natrium- oder Kaliumsalze. Sie können unvernetzt oder vernetzt sein und sind auch als

Handelsprodukte erhältlich. Insbesondere sind solche Produkte geeignet, wie sie in der DE 37 13 601 A1 offenbart werden und auch Superabsorber der neuen Generation mit nur noch geringen Anteilen an austrockenbarem Wasser und hohem Quellvermögen unter Druck.

Bevorzugte Produkte sind schwach vernetzte Polymerisate auf der Basis Acrylsäure/Natriumacrylat. Solche Natrium-polyacrylate sind als Favor T (Chemische Fabrik Stockhausen GmbH, Deutschland) erhältlich.

Weitere Absorber, zum Beispiel Carboxymethylcellulose und Karaya, sind ebenfalls geeignet.

Der Schäumungsgrad lässt sich durch die eingearbeiteten Mengen an Schäumungsmittel in weiten Grenzen variieren.

Weiter vorzugsweise weist die Matrix eine Dicke auf von 10 bis 3000 μm , ganz besonders 30 bis 1000 μm .

Weiterhin kann die Matrix auf der haut- beziehungsweise wundabgewandten Seite mit einem Trägermaterial eingedeckt sein, beispielsweise bestehend aus Folien (zum Beispiel aus PUR, PE oder PP), Vliesen, Geweben, Schäumen, metallisierte Folien, Verbundstoffe, Baumwolle etc.

Beispielsweise ist ein metallocen-Polyethylen-Vliesstoff geeignet.

Der metallocen-Polyethylen-Vliesstoff weist vorzugsweise folgende Eigenschaften auf:

- ein Flächengewicht von 40 bis 200 g/m^2 , insbesondere von 60 bis 120 g/m^2 , und/oder
- eine Dicke von 0,1 bis 0,6 mm, insbesondere von 0,2 bis 0,5, und/oder
- eine Höchstzugkraft-Dehnung längs von 400 bis 700% und/oder
- eine Höchstzugkraft-Dehnung quer von 250 bis 550%.

Sodann können als Trägermaterialien bekannte Vliese eingesetzt werden, die mechanisch verfestigt sind, und zwar durch das Übernähen mit separaten Fäden oder durch das Vermaschen.

Im ersten Falle ergeben sich die Vlies-Faden-Nähgewirke. Zur Herstellung dieser wird ein Faservlies vorgelegt, das beispielsweise quergetäfelt sein kann und mittels separater Fäden in Fransen- oder Trikotlegung übernäht wird.

Diese Vliese sind unter dem Namen „Maliwatt“ (von der Firma Malimo) oder Arachne bekannt.

Bei der zweiten Art der Verfestigung wird ebenfalls vorzugsweise ein quergetäfeltes Vlies vorgelegt. Während des Verfestigungsvorganges ziehen Nadeln aus dem Vlies selbst Fasern heraus und formen sie zu Maschen, wobei in Fransenlegung Nähte entstehen. Dieses Vlies-Nähgewirke ist unter dem Namen „Malivlies“, ebenfalls von der Firma Malimo, verbreitet.

Eine Übersicht über die verschiedenen Arten der mechanisch verfestigten Faservliesstoffe ist dem Artikel „Kaschierung von Autopolsterstoffen mit Faservliesen“ von G. Schmidt, Melliand Textilberichte 6/1992, Seiten 479 bis 486, zu entnehmen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß als Trägermaterialien sich alle starren und elastischen Flächengebilde aus synthetischen und natürlichen Rohstoffen eignen. Bevorzugt sind Trägermaterialien, die so eingesetzt werden können, daß sie Eigenschaften eines funktionsgerechten Verbandes erfüllen. Beispielhaft sind Textilien wie Gewebe, Gewirke, Gelege, Vliese, Lamine, Netze, Folien, Schäume und Papiere aufgeführt. Weiter können diese Materialien vor- beziehungsweise nachbehandelt werden. Gängige Vorbehandlungen sind Corona und Hydrophobieren; geläufige Nachbehandlungen sind Kalandern, Tempern, Kaschieren, Stanzen und Eindecken.

Des weiteren kann zwischen der Matrix und dem Trägermaterial eine Klebmasse beschichtet sein, und zwar auf Basis von PUR, Acrylaten oder Kautschuk.

Schließlich kann die Matrix und/oder das mit der Klebmasse beschichtete Trägermaterial, wenn die Matrix nicht vollflächig auf dem Trägermaterial vorhanden ist, mit dem üblichen Trennpapier eingedeckt sein.

Das erfindungsgemäße Matrixpflaster kann jede beliebige Form aufweisen, wobei eine regelmäßige Form wie rechteckig, quadratisch, kreisrund oder oval bevorzugt wird.

Im folgenden seien beispielhaft bevorzugte Ausführungsformen des Erfindungsgegenstands sowie mehrere Figuren beschrieben, ohne damit die Erfindung unnötig einschränken zu wollen.

Beispiele

Es wurden verschiedene Polyurethanträger mit Wirkstofflösungen beschichtet.

Herstellung der Wirkstofflösungen

Wirkstofflösung 1

Unter Rühren wurden 100 g Dexpanthenol 75 L (Roche) und 900 g Ethanol gemischt. Die Lösung enthält 7,5 Gew.-% Dexpanthenol.

Wirkstofflösung 2

Unter Rühren werden 220 g Ibuprofen in 728 g Ethanol gelöst. Nach Erhalt einer klaren Lösung werden 52 g Wasser hinzugemischt. Die Lösung enthält 22 Gew.-% Ibuprofen.

Wirkstofflösung 3

Unter Rühren werden 220 g Salicylsäure in 880 g Ethanol gelöst. Die Lösung enthält 22 Gew.-% Salicylsäure.

Wirkstofflösung 4

Unter Rühren werden 57 g Ibuprofen und 18 g Carbopol 941 (BF Goodrich) in 925 g Ethanol gelöst. Die Lösung enthält 5,7 Gew.-% Ibuprofen. Die Viskosität beträgt 4 dPas.

Wirkstofflösung 5

Unter Rühren werden 135 g Salicylsäure und 8 g Carbopol 941 in 857 g Ethanol gelöst. Die Lösung enthält 13,5 Gew.-% Salicylsäure. Die Viskosität beträgt 2,5 dPas.

Wirkstofflösung 6

Unter Rühren werden 124 g Nonivamid und 34 g Carbopol 941 in 631,5 g Ethanol und 210,5 g Wasser gelöst. Die Lösung enthält 12,4 Gew.-% Ibuprofen. Die Viskosität beträgt 3 dPas.

Herstellung der wirkstoffhaltigen Pflaster

Beispiele 1 bis 6

Ungeschäumte und geschäumte Polyurethanträger wurden nach Dekaschierung des Trennpapiers auf der klebenden Seite mit Wirkstofflösung 1 bis 6 beschichtet. Nach Durchlaufen eines Trockenkanals wurde die Beschichtungsseite mit einem Trennpapier oder einer Trennfolie abgedeckt und zu einem Ballen aufgewickelt. Die ein- oder mehrfachbedruckte Bahn wurde in Einzelpflaster beliebiger Größe aufgeteilt und in eine diffusionsdichte Primärverpackung, beispielsweise ein PE/Aluminium/Papierverbundmaterial, eingeschweißt.

Homogenität der Wirkstoffverteilung

Tabelle 1 zeigt an den Beispielen 1 bis 6 die Ergebnisse der Analysen.

Beispiel	Träger	Wirkstoff	mittl. Istgehalt	rel. Standardabw.
Beispiel 1	Polyurethan	DEX	493 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,8 % (n=30)
Beispiel 2	Polyurethan	IBU	553 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,2 % (n=15)
Beispiel 3	Polyurethan	NVA	633 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	4,5 % (n=15)
Beispiel 4	Polyurethanschaum	NVA	227 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,7 % (n=15)
Beispiel 5	Polyurethanschaum	IBU	69,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5,7 % (n=15)
Beispiel 6	Polyurethanschaum	SAS	102 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	3,7 % (n=15)

Beispiel 7 Vollflächige Beschichtung

Eine Polyurethanschicht mit einem Auftragsgewicht von 380 g/m² wurde hergestellt. Die Polyurethanschicht wurde mit einem 100 μm -Handrakel mehrfach beschichtet. Zwischen den Beschichtungsschritten wurde bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Nach der Beschichtung wurden die Klebkraft auf Stahl im Vergleich zum unbeschichteten Muster bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Nach der Beschichtung und anschließender Trocknung stellt sich die Klebkraft wieder auf das ursprüngliche Niveau zurück.

Tabelle 2

Polyurethan, 380 g/cm ²	unbeschichtet	3-fach Strich	4-fach Strich
Theor. Wirkstoffmenge	0	2 mg/cm ² IBU	3 mg/cm ² IBU
Klebkraft auf Stahl 90°	1,81 N/cm	1,91 N/cm	1,83 N/cm
rel. Standardabweichung (n=13)	0,23 N/cm	0,13 N/cm	0,15 N/cm

Beispiel 8 Wirkstofffreisetzung

Die Freisetzung von Dexpanthenol wurde an einem Muster, das nach dem Verfahren entsprechend dem Beispiel 1 hergestellt wurde, untersucht. Das Produkt hatte einen Dexpantheolgehalt von 20,6 %.

Es wurden 5 Proben von je 3,8 cm² Fläche mit einer gepufferten physiologischen Kochsalzlösung (PBS pH=7,2) als Freisetzungsmedium umspült. Die Dexpanthenolkonzentration im Medium wurde mittels HPLC bestimmt und daraus die relative Freisetzung bezogen auf den Ausgangsgehalt der Proben bestimmt.

Nach 5 h betrug die Freisetzung 94,5 % mit einer relativen Standardabweichung von 5,4 %.

Die Figur 1 verdeutlicht eine bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters, wie er insbesondere für Blasenpflaster zum Einsatz kommt.

Das Pflaster weist eine kreisrunde Form (Durchmesser 100 mm) auf, besteht aus einer Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 schrägt sich zunächst gleichmäßig ab und läuft in einem 20 mm breiten Ring aus, bei dem die Dicke konstant beibehalten wird. Die Polyurethan-Matrix 2 ist mittig im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse vergleichbar.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 beträgt in der Mitte 2,3 mm und am Rande 0,7 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 2 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters.

Das Pflaster weist eine ellipsoide Form (Länge der Achsen 42 mm beziehungsweise 68 mm) auf, besteht aus einer Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 schrägt sich zunächst gleichmäßig ab und läuft in einem ungefähr 11 mm breiten Ring aus, bei dem die Dicke konstant beibehalten wird. Die Polyurethan-Matrix 2

ist mittig im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PE-Folie 3 eingedeckt.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PE-Folie 3 beträgt in der Mitte 1,6 mm und am Rande 0,3 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 3 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters.

Das Pflaster weist eine ellipsoide Form auf (Länge der Achsen 110 mm beziehungsweise 65 mm), besteht aus einer Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 ist im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse mit einer Länge der Achsen von 72 mm beziehungsweise 34 mm vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PE-Folie 3 eingedeckt, die mit der Klebeschicht 4 auf Polyurethan-Basis, die IPP enthält, vollflächig beschichtet ist. In der hier gezeigten Ausführungsform des Pflasters ist die gesamte Peripherie der Klebeschicht 4 nicht mit der Polyurethan-Matrix 2 bedeckt. Es ergeben sich auf diese Weise zwei konzentrische Zonen chemisch unterschiedlicher Klebmassen 2, 4, welche sich hinsichtlich Haftvermögen, Absorptionsvermögen und Polstereigenschaft unterscheiden.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PU-Folie 3 und Klebeschicht 4 beträgt in der Mitte 1,3 mm und am Rande 0,15 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 4 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Matrixpflasters.

Das Pflaster weist eine kreisrunde Form auf (Durchmesser 100 mm), besteht aus einer geschäumten Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 ist im wesentlichen halbkonvex ausgeformt, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse mit einem Durchmesser von 60 mm vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PU-Folie 3 eingedeckt, die mit der Klebeschicht 6 auf Acrylat-Basis vollflächig beschichtet ist. In der hier gezeigten Ausführungsform des Pflasters ist die gesamte Peripherie der Klebeschicht 6 nicht mit der Polyurethan-Matrix 2 bedeckt. Es ergeben sich auf diese Weise zwei konzentrische Zonen chemisch unterschiedlicher Klebmassen 2, 6, welche sich hinsichtlich Haftvermögen, Absorptionsvermögen und Polstereigenschaft unterscheiden.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PU-Folie 3 und Klebeschicht 6 beträgt in der Mitte 1,5 mm und am Rande 0,1 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier 1 eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

Die Figur 5 verdeutlicht eine weitere bevorzugte geometrische Form des Wundverbands.

Das Pflaster weist eine quadratische Form auf, wobei die Ecken des Quadrats abgerundet sind (Durchmesser des Quadrats 50 mm), besteht aus einer wasserdampfdurchlässigen geschäumten Polyurethan-Matrix 2, die sich zum Rand hin abschrägt. Die Polyurethan-Matrix 2 ist im wesentlichen halbkonvex ausgeformt und kreisrund, ist demgemäß einer halbkonvexen Linse mit einem Durchmesser von 33 mm vergleichbar.

Die PU-Matrix 2 ist auf der hautabgewandten Seite mit einer PU-Folie 3 eingedeckt, die mit der Klebeschicht 6 auf Kautschuk-Basis vollflächig beschichtet ist. In der hier gezeigten Ausführungsform des Pflasters ist die gesamte Peripherie der Klebeschicht 6 nicht mit der Polyurethan-Matrix 2 bedeckt. Es ergeben sich auf diese Weise zwei konzentrische Zonen chemisch unterschiedlicher Klebmassen 2, 6, welche sich hinsichtlich Haftvermögen, Absorptionsvermögen und Polstereigenschaft unterscheiden.

Die Dicke der Polyurethan-Matrix 2 samt PU-Folie 3 und Klebeschicht 6 beträgt in der Mitte 1,5 mm und am Rande 0,1 mm.

Schließlich ist die Polyurethan-Matrix 2 mit einem silikonisierten Papier eingedeckt, um eine Verschmutzung oder Kontamination der Matrix 2 zu vermeiden.

In der Figur 6 sind drei weitere Ausführungsformen eines erfindungsgemäßen Matrixpflasters gezeigt, und zwar im Querschnitt.

In der ersten Ausführungsform der drei besteht das Matrixpflaster aus drei einzelnen Schichten. Die dotierte Wundauflage aus Polyurethan 2, die Matrix 2, ist auf der wundbeziehungsweise hautabgewandten Seite mit einem Trägermaterial 8 vollflächig eingedeckt. Als Trägermaterial 8 finden beispielsweise Polymerfolien, Vliese, Gewebe sowie deren Kombinationen Verwendung sowie Folien oder textile Materialien aus Polymeren wie Polyethylen, Polypropylen und Polyurethan oder auch Naturfasern.

Auf der wund- beziehungsweise hautzugewandten Seite ist die selbstklebende Matrix 2 mit einem Trennpapier 1 vollflächig eingedeckt.

In der zweiten Ausführungsform des Matrixpflasters weist die Matrix 2 im Zentrum des Pflasters eine relativ hohe Schichtdicke auf, während sie im Randbereich des Pflasters dünn ausgeformt sind.

In der dritten Ausführungsform befindet sich zwischen der Matrix 2 und dem Trägermaterial 8 eine zusätzliche, vollflächig auf das Trägermaterial 8 aufgetragene Klebebeschichtung 9. Anders als bei den Matrixpflastern gemäß erster und zweiter Ausführungsform erstreckt sich hier die Matrix 2 nicht über die gesamte Fläche des Trägermaterials 8. Im Randbereich des Trägermaterials 8 ist keine Matrix 2 aufgetragen.

Patentansprüche

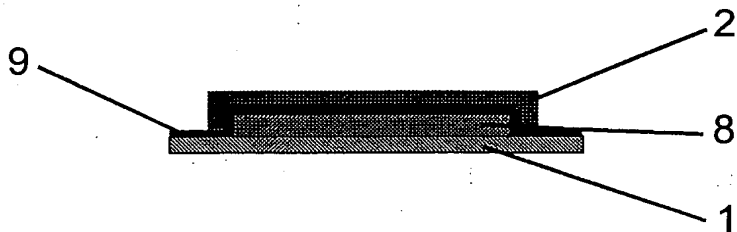
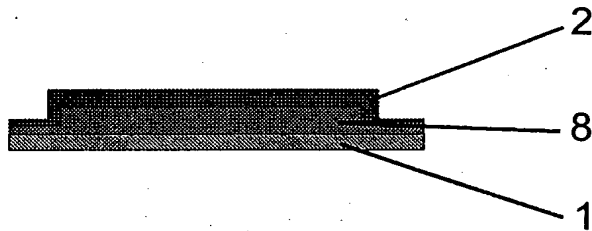
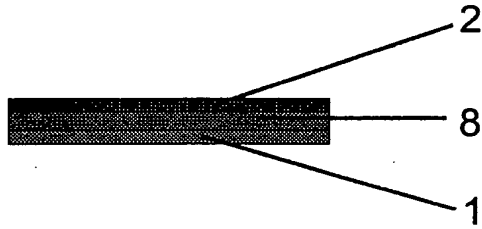
1. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut mit einer absorbierenden, selbstklebenden Matrix, wobei der Wirkstoff in gelöster oder flüssiger Form auf die für den Haut- oder Wundkontakt vorgesehene Seite der Matrix aufgebracht ist.
2. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Matrix bis zur Einstellung eines Gleichgewichtes verteilt ist und nach Abdampfen eines eventuell vorhandenen Lösungsmittels in der Matrix verbleibt.
3. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff durch Druckverfahren wie das Accugravurverfahren, das Flexodruckverfahren oder das Siebdruckverfahren aufgebracht wird.
4. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff durch kontaktlose Sprühverfahren aufgebracht wird.
5. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix aus Polyurethan in geschäumter oder ungeschäumter Form besteht.
6. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoffe Verwendung finden ätherische Öle, hautpflegende kosmetische Zusatzstoffe, pharmazeutisch wirksame Substanzen und/oder Antiseptika.
7. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix 0,1 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, eines Wirkstoffes enthält.
8. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Matrix permeationsfördernde Inhaltsstoffe im

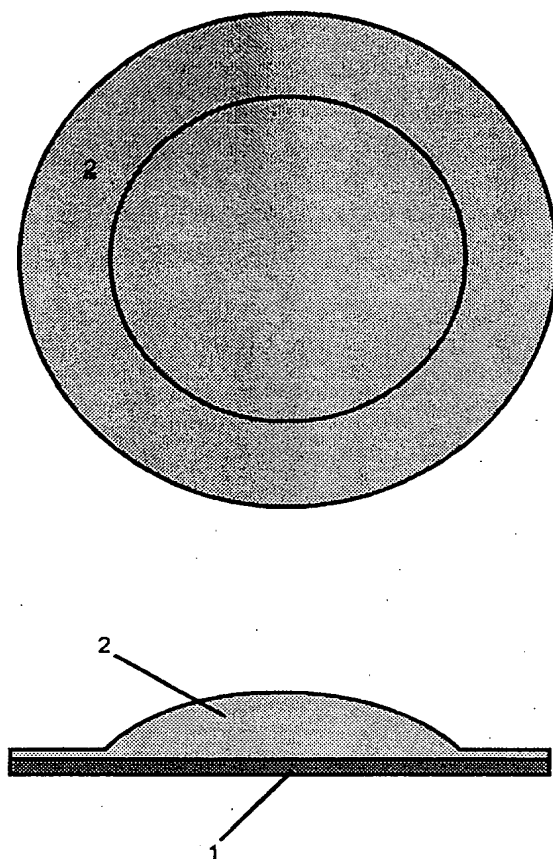
Konzentrationsbereich von 1,0 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 10 bis 25 Gew.-% zugesetzt werden.

9. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix eine Dicke aufweist von 10 bis 3000 μm , ganz besonders 30 bis 1000 μm .
10. Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix als Wirkstoff Dexpanthenol enthält, insbesondere in einer Auftragsmenge pro Matrixpflaster von 5 bis 10000 μg pro cm^2 , ganz besonders bevorzugt 50 bis 1000 μg pro cm^2 .

Zusammenfassung

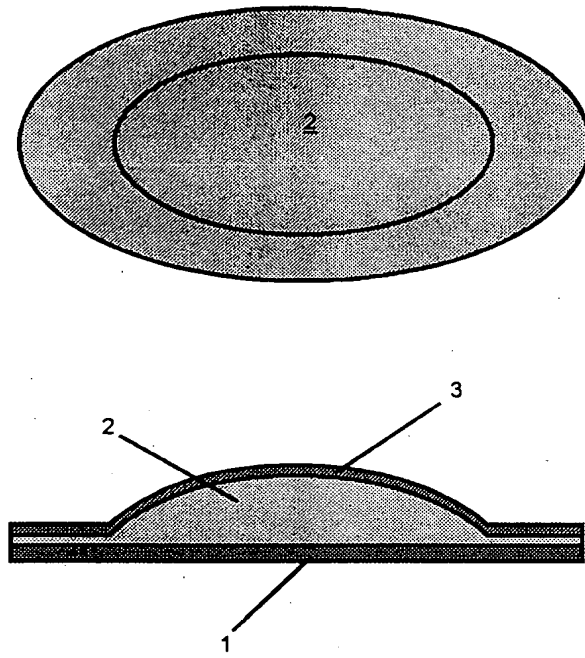
Selbstklebendes, oberflächendotiertes wirkstoffhaltiges Matrixpflaster zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut mit einer absorbierenden, selbstklebenden Matrix, wobei der Wirkstoff in gelöster oder flüssiger Form auf die für den Haut- oder Wundkontakt vorgesehene Seite der Matrix aufgebracht ist.



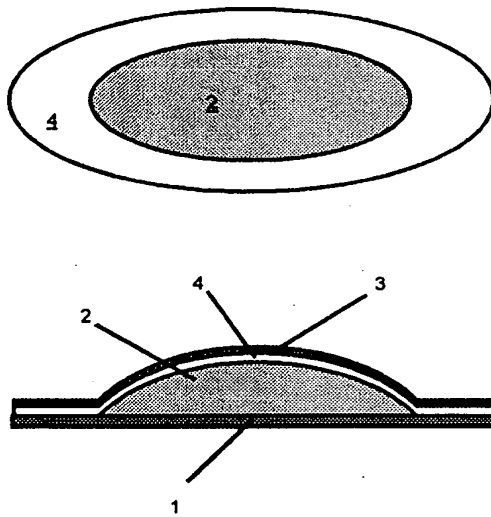


Figur 1

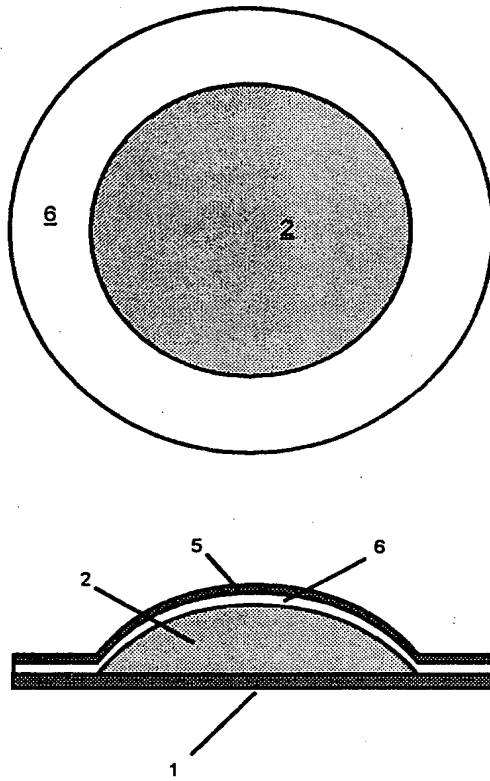
2 / 6



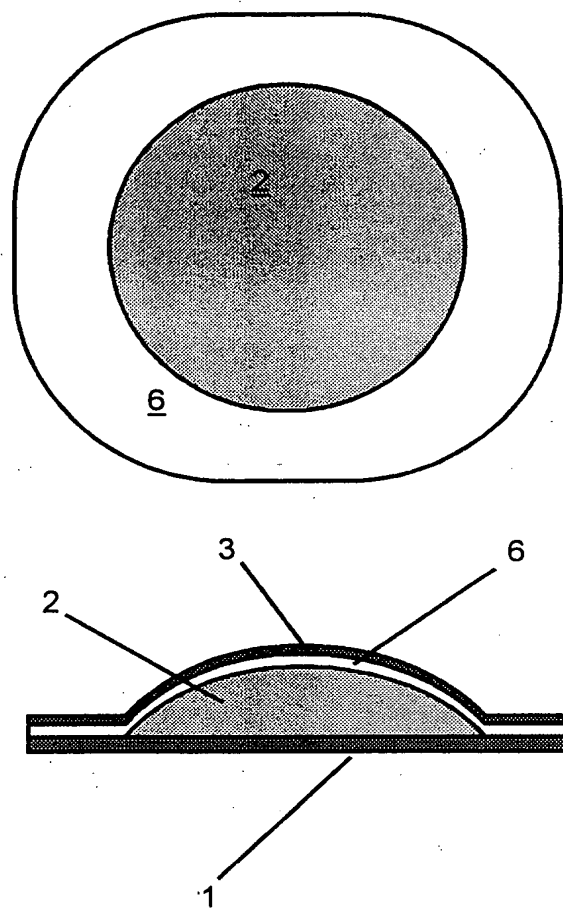
Figur 2



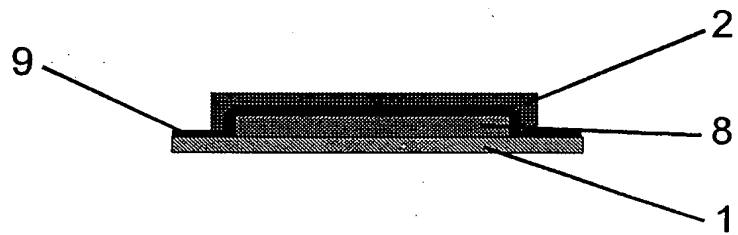
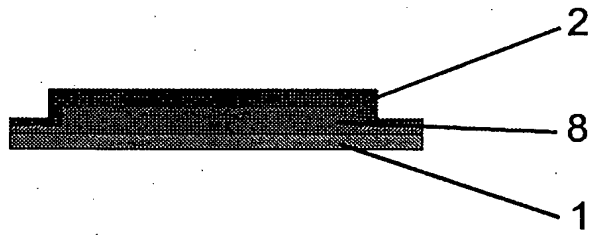
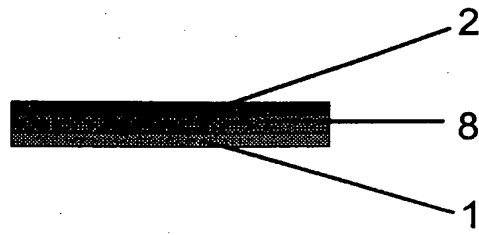
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6